

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
31. Januar 2002 (31.01.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/08177 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 311/46, C07D 271/06, A61K 31/165, 31/18, A61P 9/00, 35/00
- (74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/07596
- (22) Internationales Anmeldedatum: 3. Juli 2001 (03.07.2001)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
100 36 121.8 25. Juli 2000 (25.07.2000) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): MERCK PATENT GMBH [US/US]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (US).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JURASZYK, Horst [DE/DE]; Kleiner Ring 14, 64342 Seeheim-Jugenheim (DE). DORSCH, Dieter [DE/DE]; Königsberger Strasse 17A, 64372 Ober-Ramstadt (DE). MEDERSKI, Werner [DE/DE]; Am Ohlenberg 29, 64390 Erzhausen (DE). TSAKLAKIDIS, Christos [GR/DE]; Im Langgewann 54, 69469 Weinheim (DE). BARNES, Christopher [GB/DE]; Alleestrasse 21, 65812 Bad Soden (DE). GLEITZ, Johannes [DE/DE]; Liebigstrasse 26, 64293 Darmstadt (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

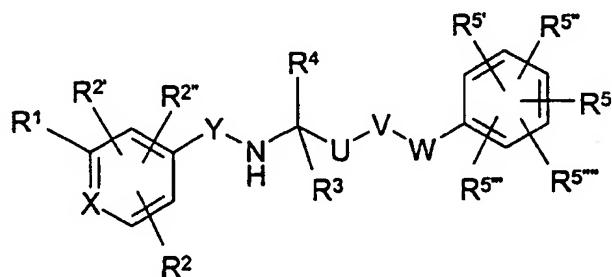
Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: N-SUBSTITUTED-1-AMINO-1,1-DIALKYLCARBOXYLIC ACID DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: N-SUBSTITUIERTE-1-AMINO-1,1-DIALKYLCARBONSÄUREDERIVATE



(57) Abstract: The novel compounds of formula (I), wherein R¹, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁵, R^{5'}, R^{5''}, R^{5'''}, X, Y, U, V and W have the meanings given in patent claim no. 1, are inhibitors of the coagulation factors Xa and VIIa and can be used for treating thromboses, myocardial infarction, arteriosclerosis, inflammations, apoplexy, angina pectoris, restenosis following angioplasty, intermittent claudication, tumours, tumour diseases and/or tumour metastases.

(57) Zusammenfassung: Neue Verbindungen der Formel (I) worin R¹, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁵, R^{5'}, R^{5''}, R^{5'''}, X, Y, U, V und W die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sind Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa und VIIa und können zur Behandlung von Thrombosen, myокardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumor-metastasen eingesetzt werden.

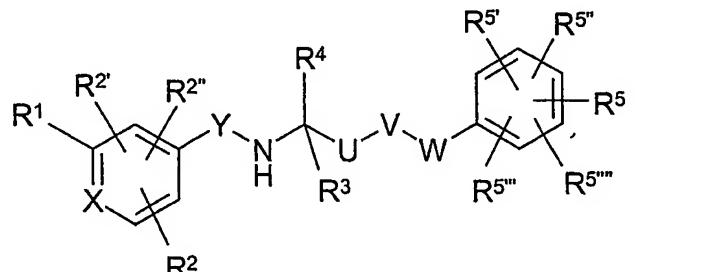
USSN: 10/662,046
FILED: SEPTEMBER 11, 2003

WO 02/08177 A2

N-Substituierte-1-amino-1,1-dialkylcarbonsäurederivate

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5



10

worin

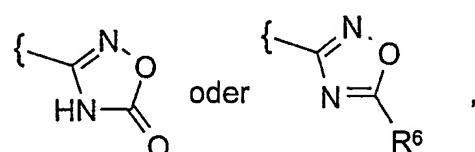
R¹

H, Cl, F, OH, OA, O-(CH₂)_n-Ar, NH₂, NHCOA, NHCOOA,
 NH-(CH₂)_n-Ar, CN, CONH₂, CSNH₂, C(=NH)SA, C(=NH)NH₂,
 C(=NH-OH)-NH₂, C(=NH-O-COA)-NH₂, C(=NH-O-COAr)-NH₂,
 C(=NH-O-COHet)-NH₂, C(=NH)-OA, C(=NH)NNH₂,
 C(=NH)NNHHA, C(=NH)NH-COOA, C(=NH)NH-COA,
 C(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar,
 C(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Het, NH-C(=NH)NH₂,
 NH-C(=NH)NH-COOA, NHC(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar,

15

20

25



30

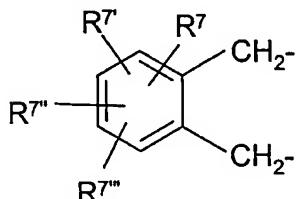
R², R^{2'}, R^{2''} jeweils unabhängig voneinander H, A, CF₃, Cl, F, COA, COOH,
 COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂, CH₂NH₂, CH₂NHCOA,
 CH₂NHCOOA, OH, OA, OCF₃, NO₂, SO₂A, SO₂NH₂, SO₂NHA
 oder SO₂NA₂,

R³ A, (CH₂)_n-Ar oder (CH₂)_n-Het,R⁴ A,

35 R³, R⁴ zusammen auch (CH₂)_p, (CH₂)_n-N(R⁸)-(CH₂)₂,
 (CH₂)₂-CH(NH₂)-(CH₂)₂-, (CH₂)₂-CH(NH-COOA)-(CH₂)₂-,

$(CH_2)_2-CH(NH-CH_2-COOA)-(CH_2)_2-$,
 $(CH_2)_2-CH[NH-CH(A)-COOA]-(CH_2)_2$, $(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$,
 $(CH_2)_2-S(O)_m-(CH_2)_2$ oder

5



10

R^5 , $R^{5'}$, $R^{5''}$,
 $R^{5''}', R^{5'''}$ jeweils unabhängig voneinander $(CH_2)_n-COOH$, $(CH_2)_n-COOA$,
 $(CH_2)_n-COO-(CH_2)_m-Ar$, $(CH_2)_n-COO-(CH_2)_m-Het$, Ar, Py oder
 R^2 ,

15

R^6 OH, A oder Ar,

R^7 , $R^{7'}$, $R^{7''}$,

$R^{7'''}$ jeweils unabhängig voneinander H, Hal, OH, OA, COOH,
COOA, $COO(CH_2)_mAr$, $CONH_2$, $CONHA$ oder $CONA_2$,

20

R^8 H, A, COA, COOA, $(CH_2)_n-COOH$, $(CH_2)_m-COOA$,
 $COO-(CH_2)_m-Ar$, $COO-(CH_2)_m-Het$,
 $(CH_2)_n-COO-(CH_2)_m-Ar$, $(CH_2)_n-COO-(CH_2)_m-Het$,
 $(CH_2)_m-CONH_2$, $(CH_2)_m-CONHA$, $(CH_2)_m-CONA_2$, SO_2A oder
 SO_3H ,

25

R^9 H, A oder Benzyl,

U CO oder CH_2 ,

V NH oder CO,

W fehlt oder CO,

30

X CH oder N,

Y fehlt, CH_2 , CO oder SO_2 ,

A unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome, $-CH=CH-$ oder $-C\equiv C-$ und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

35

	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, CF ₃ , Hal, OH, OA, OCF ₃ , SO ₂ A, SO ₂ NH ₂ , SO ₂ NHA, SO ₂ NA ₂ , NH ₂ , NHA, NA ₂ , NHCHO, NHCOA, NHCOOA, NACOOA, NHSO ₂ A, NHSO ₂ Ar, COOH, COOA,
5		COO-(CH ₂) _m -Ar', COO-(CH ₂) _m -Het, CONH ₂ , CONHA, CONA ₂ , CONHAr', CHO, COA, COAr', CH ₂ Ar', (CH ₂) _m NH ₂ , (CH ₂) _m NHA, (CH ₂) _m NA ₂ , (CH ₂) _m NHCHO, (CH ₂) _m NHCOA, (CH ₂) _m NHCOOA, (CH ₂) _m NHCOO-(CH ₂) _m Ar', (CH ₂) _m NHCOO-(CH ₂) _m Het, NO ₂ , CN, CSNH ₂ , C(=NH)SA, C(=NH)OA, C(=NH)NH ₂ , C(=NH)NHOH,
10		C(=NH)NHCOOA oder C(=NH)NHCOOAr' substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
	Ar'	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR ⁹ ,
15		N(R ⁹) ₂ , NO ₂ , CN, Hal, NHCOA, COOR ⁹ , CON(R ⁹) ₂ , COR ⁹ , oder S(O) ₂ A substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
	Het	ein- oder zweikerniger gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Heterocyclus mit 1-4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch A, CF ₃ , Hal, OH, OA, OCF ₃ , SO ₂ A, SO ₂ -(CH ₂) _m -Ar, SO ₂ NH ₂ , SO ₂ NHA, SO ₂ NA ₂ , NH ₂ , NHA, NA ₂ , NHCHO, NHCOA, NHCOOA, NACOOA, NHSO ₂ A, NHSO ₂ Ar, COOH, COOA, COO-(CH ₂) _m -Ar', CONH ₂ , CONHA, COA, COAr', CH ₂ NH ₂ , CH ₂ NHA, CH ₂ NHCHO, CH ₂ NHCOA, CH ₂ NHCOOA, NO ₂ , CN, CSNH ₂ , C(=NH)SA, C(=NH)OA, C(=NH)NH ₂ , C(=NH)NHOH, C(=NH)NHCOOA, C(=NH)COOAr' und/oder Carbonylsauerstoff substituiert ist,
20		
25		
30	Py	unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch A, Hal, CN, CONH ₂ , CONHA, COOH, COOA, CH ₂ NH ₂ , CH ₂ NHA, CH ₂ NHCHO, CH ₂ NHCOA, CH ₂ NHCOOA, CH ₂ OH, CH ₂ OA, CH ₂ OAr, CH ₂ OCOA, NO ₂ , NH ₂ , NHA oder NA ₂ substituiertes 2-, 3- oder 4-Pyridyl,
35	Hal	F, Cl, Br oder I,
	n	1 oder 2,

m 0, 1 oder 2,

p 2, 3, 4 oder 5 bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereo-isomeren.

5

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate, z.B. Alkoholate, dieser Verbindungen.

10

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

15

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie Faktor Xa inhibierende Eigenschaften und können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

20

25

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können weiterhin Inhibitoren der Gerinnungsfaktoren Faktor VIIa, Faktor IXa und Thrombin der Blutgerinnungskaskade sein.

30

35

Aromatische Amidinderivate mit antithrombotischer Wirkung sind z.B. aus der EP 0 540 051 B1, WO 98/28269, WO 00/71508, WO 00/71511, WO 00/71493, WO 00/71507, WO 00/71509, WO 00/71512, WO 00/71515 oder WO 00/71516 bekannt. Cyclische Guanidine zur Behandlung thromboembolischer Erkrankungen sind z.B. in der WO 97/08165 beschrieben. Aromatische Heterocyclen mit Faktor Xa inhibitorischer Aktivität sind z.B. aus der WO 96/10022 bekannt. Substituierte N-[(Aminoiminomethyl)-phenylalkyl]-azaheterocyclamide als Faktor Xa Inhibitoren sind in WO 96/40679 beschrieben.

Der antithrombotische und antikoagulierende Effekt der erfindungsgemäßen Verbindungen wird auf die inhibierende Wirkung gegenüber der aktivierten Gerinnungsprotease, bekannt unter dem Namen Faktor Xa, oder auf die Hemmung anderer aktiverter Serinproteasen wie Faktor VIIa, 5 Faktor IXa oder Thrombin zurückgeführt.

Faktor Xa ist eine der Proteasen, die in den komplexen Vorgang der Blutgerinnung involviert ist. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere, die 10 nach Quervernetzung elementar zur Thrombusbildung beitragen. Eine Aktivierung von Thrombin kann zum Auftreten von thromboembolischen Erkrankungen führen. Eine Hemmung von Thrombin kann jedoch die in die Thrombusbildung involvierte Fibrinbildung inhibieren.
Die Messung der Inhibition von Thrombin kann z.B. nach der Methode 15 von G. F. Cousins et al. in *Circulation* 1996; 94, 1705-1712 erfolgen.

Eine Inhibition des Faktors Xa kann somit verhindern, daß Thrombin gebildet wird.
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie ihre Salze greifen 20 durch Inhibition des Faktors Xa in den Blutgerinnungsprozeß ein und hemmen so die Entstehung von Thromben.

Die Inhibition des Faktors Xa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. 25 Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis* 1990, 63, 220-223 beschrieben.

Die Messung der Inhibition von Faktor Xa kann z.B. nach der Methode 30 von T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* 1994, 71, 314-319 erfolgen.

Der Gerinnungsfaktor VIIa initiiert nach Bindung an Tissue Faktor den extrinsischen Teil der Gerinnungskaskade und trägt zur Aktivierung des Faktors X zu Faktor Xa bei. Eine Inhibition von Faktor VIIa verhindert 35 somit die Entstehung des Faktors Xa und damit eine nachfolgende Thrombinbildung.

- Die Inhibierung des Faktors VIIa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein übliches Verfahren zur Messung der Inhibierung von Faktor VIIa wird z.B. von H. F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* 1996, 84, 73-81 beschrieben.
- Der Gerinnungsfaktor IXa wird in der intrinsischen Gerinnungskaskade generiert und ist ebenfalls an der Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa beteiligt. Eine Inhibierung von Faktor IXa kann daher auf andere Weise verhindern, daß Faktor Xa gebildet wird.
- Die Inhibierung von Faktor IXa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden.
- Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Chang et al. in *Journal of Biological Chemistry* 1998, 273, 12089-12094 beschrieben.
- Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin zur Behandlung von Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.
- Ein Zusammenhang zwischen dem Tissuefaktor TF / Faktor VIIa und der Entwicklung verschiedener Krebsarten wurde von T.Taniguchi und N.R.Lemoine in *Biomed. Health Res.* (2000), 41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer), 57-59, aufgezeigt.
- Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Behandlung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, venöse Thrombose, pulmonale Embolie, arterielle Thrombose, myocardiale Ischämie, instabile Angina und auf Thrombose basierender Schlaganfall.
- Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch zur Behandlung oder Prophylaxe von atherosklerotischen Erkrankungen wie koronarer arterieller

Erkrankung, cerebraler arterieller Erkrankung oder peripherer arterieller Erkrankung eingesetzt.

Die Verbindungen werden auch in Kombination mit anderen Thrombolytika bei myocardialem Infarkt eingesetzt, ferner zur Prophylaxe zur Reocclusion nach Thrombolyse, percutaner transluminaler Angioplastie (PTCA) und koronaren Bypass-Operationen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden ferner verwendet zur Prävention von Rethrombose in der Mikrochirurgie, ferner als Antikoagulantien im Zusammenhang mit künstlichen Organen oder in der Hämodialyse.

- 5 Die Verbindungen finden ferner Verwendung bei der Reinigung von Kathetern und medizinischen Hilfsmitteln bei Patienten *in vivo*, oder als Antikoagulantien zur Konservierung von Blut, Plasma und anderen Blutprodukten *in vitro*. Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung bei solchen Erkrankungen, bei denen die Blutkoagulation entscheidend zum Erkrankungsverlauf beiträgt oder eine Quelle der sekundären Pathologie darstellt, wie z.B. bei Krebs einschließlich Metastasis, entzündlichen Erkrankungen einschließlich Arthritis, sowie Diabetes.

- 10 Bei der Behandlung der beschriebenen Erkrankungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen auch in Kombination mit anderen thrombo-lytisch wirksamen Verbindungen eingesetzt, wie z.B. mit dem "tissue plasminogen activator" t-PA, modifiziertem t-PA, Streptokinase oder Urokinase. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden mit den anderen genannten Substanzen entweder gleichzeitig oder vorher oder nachher gegeben.

15 Besonders bevorzugt ist die gleichzeitige Gabe mit Aspirin, um ein Neuauftreten der Thrombenbildung zu verhindern.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch verwendet in Kombination mit Blutplättchen-Glycoprotein-Rezeptor (IIb/IIIa)-Antagonisten, die die Blutplättchenaggregation inhibieren.

25 Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden und/oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt, indem man

i) eine Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat oder Oxazolidinon-derivat durch Hydrogenolyse oder Solvolyse freisetzt,

5 ii) eine konventionelle Aminoschutzgruppe durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel durch Wasserstoff ersetzt oder

eine durch eine konventionelle Schutzgruppe geschützte Aminogruppe in Freiheit setzt,

10 und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

15 Für alle Reste, die mehrfach auftreten, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

20 Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter R¹, R², R^{2'}, R^{2''}, R³, R⁴, R⁵, R^{5'}, R^{5''}, R^{5'''}, X, Y, U, V und W die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1 bis 20, vorzugsweise 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10, besonders bevorzugt 1, 2, 3, 4, 5, oder 6 C-Atome. A bedeutet daher besonders bevorzugt Methyl, 25 weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-30 1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl. A ist auch Cycloalkyl und bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. Es können auch eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome, -CH=CH- oder -C≡C- und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein. A bedeutet daher auch z.B. CF₃ oder C₂F₅.

A bedeutet ganz besonders bevorzugt Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, tert.-Butyl oder CF₃.

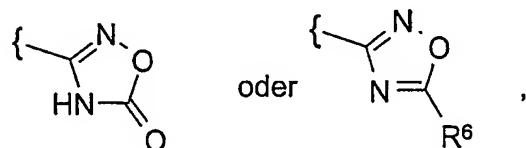
Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

5

Die Verbindungen der Formel I, in denen R¹ z.B. eine Amidino-, Amino- oder Guanidinogruppe bedeutet, und diese Gruppen substituiert vorliegen, sind sogenannte Prodrug-Verbindungen. Die ungeschützten Verbindungen werden aus diesen im Organismus leicht durch Hydrolyse freigesetzt. Bevorzugt sind hier Prodrug-Verbindungen der Formel I, in denen

10 R¹ NHCOA, NHCOOA, NH-(CH₂)_n-Ar, C(=NH-OH)-NH₂,
C(=NH-O-COA)-NH₂, C(=NH-O-COAr)-NH₂,
15 C(=NH-O-COHet)-NH₂, C(=NH)NH-COOA, C(=NH)NH-COA,
C(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar,
C(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Het,
NH-C(=NH)NH-COOA, NHC(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar,

20



25 bedeutet, und die anderen Reste in den Verbindungen der Formel I, die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.
Prodrug-Verbindungen sind auch solche Verbindungen der Formel I, in denen R⁸ ≠ H ist.

30 R¹ bedeutet vorzugsweise CN, C(=NH)NH₂, C(=NH-OH)-NH₂ oder 5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl, wobei Amidino besonders bevorzugt ist.

R², R^{2'}, R^{2''} bedeuten vorzugsweise z.B. H oder F, ganz besonders bevorzugt ist H.

35

- 10 -

R^3 bedeutet vorzugsweise A oder CH_2Ar , wobei A vorzugsweise Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen und Ar vorzugsweise Phenyl bedeutet. R^3 bedeutet besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen.

5 R^4 bedeutet vorzugsweise A oder CH_2Ar , wobei A vorzugsweise Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen und Ar vorzugsweise Phenyl bedeutet. R^4 bedeutet besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen.

10 R^3 , R^4 bedeuten zusammen vorzugsweise z.B. $(CH_2)_4$, $(CH_2)_5$, $(CH_2)_2NHCH_2$, $(CH_2)_2NH(CH_2)_2$, $(CH_2)_2O(CH_2)_2$, $(CH_2)_2-S(O)_m-(CH_2)_2$, $(CH_2)-N(COOA)-CH_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOA)-CH_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOH)-CH_2$, wobei A vorzugsweise Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen bedeutet.

15 R^5 bedeutet vorzugsweise z.B. SO_2NH_2 , SO_2NHA , CH_2COOH , einfach durch SO_2NHA , SO_2NH_2 oder SO_2A substituiertes Phenyl, unsubstituiertes oder einfach durch $CONH_2$ substituiertes 4-Pyridyl. R^5 bedeutet ganz besonders bevorzugt z.B. einfach durch SO_2NHA , SO_2NH_2 oder SO_2A substituiertes Phenyl oder 4-Pyridyl.

20 R^6 bedeutet vorzugsweise z.B. Methyl.

25 R^7 bedeutet vorzugsweise z.B. H, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder Phenyl, ganz besonders bevorzugt jedoch H.
 $R^{7''}$, $R^{7''}$, $R^{7'''}$ bedeuten vorzugsweise H.

30 R^8 bedeutet vorzugsweise z.B. H, CH_2COOH , CH_2CH_2COOH , COOA, CH_2COOA , CH_2CH_2COOA , COOPhenyl, $CH_2COOPhenyl$, $COOCH_2Phenyl$, $CH_2COOCH_2Phenyl$ oder CH_2CONH_2 , wobei A vorzugsweise Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen bedeutet. R^8 bedeutet ganz besonders bevorzugt CH_2COOH , COOA oder CH_2COOA , wobei A vorzugsweise Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen bedeutet.
 R^8 bedeutet ferner z.B. SO_2CH_3 .

35 R^9 bedeutet bevorzugt z.B. H, Methyl, Ethyl oder Benzyl.
U bedeutet bevorzugt z.B. CO.

V bedeutet bevorzugt z.B. NH.

W fehlt vorzugsweise.

Y fehlt vorzugsweise, ferner bedeutet es auch z.B. SO₂ oder CO.

- 5 Ar bedeutet unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach substituiertes Phenyl oder Naphthyl. Bevorzugte Substituenten für Phenyl oder Naphthyl sind z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Trifluormethyl, F, Cl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Trifluormethoxy, Methylsulfonyl, Aminosulfonyl, Methylaminosulfonyl, Dimethylaminosulfonyl, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Formanido, Acetamido, Methoxycarbonylamino, Ethoxycarbonylamino, Methoxycarbonyl-N-methylamino, Methylsulfonylamino, Phenylsulfonylamino, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, 1-Methyl-piperidin-4-yl-oxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Methylaminocarbonyl, Dimethylaminocarbonyl, Anilinocarbonyl, Formyl, Acetyl, Propionyl, Benzoyl, Benzyl, Aminomethyl, Aminoethyl, Methylaminomethyl, Dimethylaminomethyl, Formylamino, Formylaminomethyl, Acetamido, Acetamidomethyl, Methoxycarbonylamino, Methoxycarbonylaminomethyl, Phenoxy carbonylamino, Benzyloxycarbonylamino, Phenoxy carbonylaminomethyl, Benzyloxycarbonylaminomethyl, Furyloxycarbonylamino, Nitro, Cyan, Thiocabamyl, Amidino, N-Hydroxyamidino oder N-Methoxycarbonyl-amidino.
- 25 Ar' bedeutet vorzugsweise z.B. unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach substituiertes Phenyl. Bevorzugte Substituenten sind z.B. Methyl, Methoxy, Trifluormethoxy, F, Cl, Cyan Acetamido, Methoxycarbonyl, Carboxy oder Methylsulfonyl. Ar' bedeutet ganz besonders bevorzugt Phenyl.
- 30 Het bedeutet vorzugsweise z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Iothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -
- 35

- 5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxaliny, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.
- Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.
- Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylendioxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylendioxy)phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylendioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydrobenzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.
- Het bedeutet besonders bevorzugt z.B. Furyl, Thienyl, Thiazolyl, Imidazolyl, [2,1,3]-Benzothiadiazolyl, Oxazolyl, Pyridyl, Indolyl, 1-Methyl-piperidinyl, Piperidinyl oder Pyrrolidinyl, ganz besonders bevorzugt ist Pyridyl, 1-Methyl-piperidin-4-yl oder Piperidin-4-yl.

Py bedeutet vorzugsweise z.B. unsubstituiertes oder einfach durch Amino-carbonyl substituiertes 2-, 3- oder 4-Pyridyl.

5

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

10

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ij ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

15

in Ia R¹ Cl, F, NH₂, NHCOA, NHCOOA, NH-(CH₂)_n-Ar, CN,

CONH₂, CSNH₂, C(=NH)SA, C(=NH)NH₂,

20

C(=NH-OH)-NH₂, C(=NH-O-COA)-NH₂,

C(=NH-O-COAr)-NH₂, C(=NH-O-COHet)-NH₂,

C(=NH)NH-COOA, C(=NH)NH-COA,

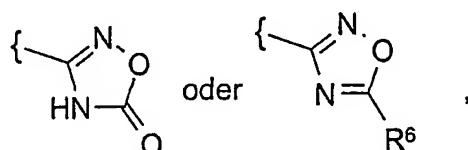
C(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar,

25

C(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Het,

NH-C(=NH)NH-COOA, NHC(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar,

30



bedeutet;

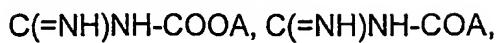
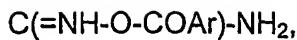
35

in Ib R¹ F, NH₂, NHCOA, NHCOOA, NH-(CH₂)_n-Ar, CN, CONH₂,

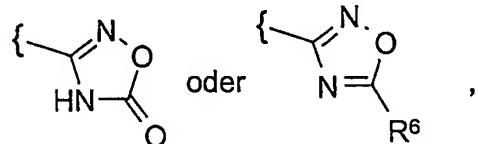
CSNH₂, C(=NH)SA, C(=NH)NH₂,

C(=NH-OH)-NH₂, C(=NH-O-COA)-NH₂,

- 14 -



5



10

Ar Phenyl

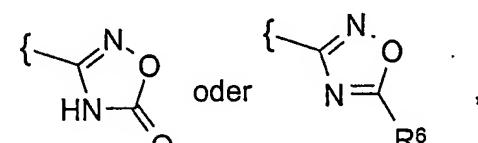
bedeuten;

15

in Ic R¹ F, NH₂, NHCOA, NHCOOA, NH-(CH₂)_n-Ar, CN, CONH₂,
 CSNH₂, C(=NH)SA, C(=NH)NH₂,
 C(=NH-OH)-NH₂, C(=NH-O-COA)-NH₂,
 C(=NH-O-COAr)-NH₂,
 C(=NH)NH-COOA, C(=NH)NH-COA,
 C(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar,
 NH-C(=NH)NH-COOA, NHC(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar,

20

25



R², R^{2'}, R^{2''} jeweils unabhängig voneinander H oder F,

Ar Phenyl

bedeuten;

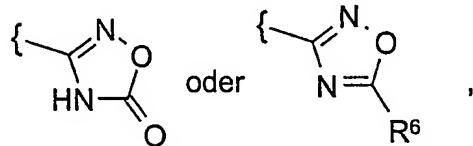
30

in Id R¹ F, NH₂, NHCOA, NHCOOA, NH-(CH₂)_n-Ar, CN, CONH₂,
 CSNH₂, C(=NH)SA, C(=NH)NH₂,
 C(=NH-OH)-NH₂, C(=NH-O-COA)-NH₂,
 C(=NH-O-COAr)-NH₂,
 C(=NH)NH-COOA, C(=NH)NH-COA,

35

$$\text{C}(\text{=NH})\text{NH}-\text{COO}-(\text{CH}_2)_m-\text{Ar},$$

NH-C(=NH)NH-COOA, NHC(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar,



R^2 , R^2' , R^2'' jeweils unabhängig voneinander H oder F,

Ar Phenyl,

R^3 Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen.

R^4 Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen.

R^3, R^4 zusammen auch $(CH_2)_4$, $(CH_2)_5$, $(CH_2)_2NHCH_2$,

$$(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2, (\text{CH}_2)-\text{N}(\text{COOA})-\text{CH}_2,$$

$$(\text{CH}_2)_n\text{-N}(\text{CH}_2\text{COOA})\text{-CH}_2, (\text{CH}_2)_n\text{-N}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{-CH}_2,$$

$$(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_2\text{COO}^-)(\text{CH}_2)_2 \cdot (\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})(\text{CH}_2)_2$$

$\text{COOCH(A)-}(\text{CH}_2)_2-\text{S(O)}_m-(\text{CH}_2)_2$ oder $(\text{CH}_2)_2-\text{O-}(\text{CH}_2)_2$.

wobei A Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen bedeutet

bedeuten;

in le R' F, NH₂, NHCOA, NHCOOA, NH-(CH₂)_n-Ar, CN, CONH₂, CSNH₂, C(=NH)SA, C(=NH)NH₂, C(=NH-OH)-NH₂, C(=NH-O-COA)-NH₂,

$$\text{C}(\text{=NH-O-COAr})\text{-NH}_2,$$

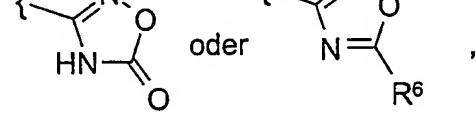
C(=NH)NH-COOA, C(=

25

$$\text{C}(\equiv\text{NH})\text{NH}-\text{COO}-(\text{CH}_2)_m-\text{Ar},$$

NH-C(=NH)NH-COOA, NHCO

N_{H} r N



R^2 , R^2' , R^2'' jeweils unabhängig voneinander H oder F,

Ar **Phenyl,**

35

R^3 Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

R^4 Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

- 16 -

- R³, R⁴ zusammen auch (CH₂)₄, (CH₂)₅, (CH₂)₂NHCH₂,
 (CH₂)₂NH(CH₂)₂, (CH₂)-N(COOA)-CH₂,
 (CH₂)-N(CH₂COOA)-CH₂, (CH₂)-N(CH₂COOH)-CH₂,
 (CH₂)-N(CH₂COOA)-(CH₂)₂, (CH₂)-N(CH₂COOH)-(CH₂)₂,
 COOCH(A)-, (CH₂)₂-S(O)_m-(CH₂)₂ oder (CH₂)₂-O-(CH₂)₂,
 wobei A Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen bedeutet,
- R⁵ SO₂NH₂, SO₂NHA, CH₂COOH,
 einfach durch SO₂NHA, SO₂NH₂ oder SO₂A substituiertes
 Phenyl, wobei A Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen bedeutet oder
 unsubstituiertes 4-Pyridyl,
- R^{5'}, R^{5''},
 R^{5'''}, R^{5'''} H
 bedeuten;
- in If R¹ H, Cl, F, NH₂, NHCOA, NHCOOA,
 NH-(CH₂)_n-Ar, CN, CONH₂, CSNH₂, C(=NH)SA,
 C(=NH)NH₂, C(=NH-OH)-NH₂, C(=NH-O-COA)-NH₂,
 C(=NH-O-COAr)-NH₂, C(=NH)-OA, C(=NH)NHNH₂,
 C(=NH)NHNHA, C(=NH)NH-COOA, C(=NH)NH-COA,
 C(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar,
 NH-C(=NH)NH₂,
 NH-C(=NH)NH-COOA, NHC(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar,
- oder
- R², R^{2'}, R^{2''} jeweils unabhängig voneinander H oder F,
 R³ Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
 R⁴ Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

R^3, R^4 zusammen auch $(CH_2)_4$, $(CH_2)_5$, $(CH_2)_2NHCH_2$,
 $(CH_2)_2NH(CH_2)_2$, $(CH_2)-N(COOA)-CH_2$,
 $(CH_2)-N(CH_2COOA)-CH_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOH)-CH_2$,
 $(CH_2)-N(CH_2COOA)-(CH_2)_2$,
 $(CH_2)-N(CH_2COOH)-(CH_2)_2$,
 $COOCH(A)-$, $(CH_2)_2-S(O)_m-(CH_2)_2$ oder $(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$,
wobei A Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen bedeutet,
 R^5 SO_2NH_2 , SO_2NHA , CH_2COOH , einfach durch SO_2NHA ,
 SO_2NH_2 oder SO_2A substituiertes Phenyl oder
unsubstituiertes 4-Pyridyl,
 $R^{5'}, R^{5''}$,
 $R^{5''}, R^{5'''}$ H,
 R^6 OH, A oder Ar,
 R^7 H, A oder Ar,
 R^8 H, $(CH_2)_n-COOH$, $(CH_2)_m-COOA$, $(CH_2)_m-COO-(CH_2)_n-Ar$,
 $(CH_2)_m-CONH_2$,
 $(CH_2)_m-CONHA$ oder $(CH_2)_m-CONA_2$,
 R^9 H, A oder Benzyl,
U CO,
V NH,
W fehlt,
X CH oder N,
Y fehlt,
A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atomen oder
 CF_3 ,
Ar Phenyl,
n 1 oder 2,
m 0, 1 oder 2,
p 4 oder 5
bedeuten;
in Ig R^1 F, NH_2 , $NH-(CH_2)_n-Ar$, CN, $CSNH_2$, $C(=NH)SA$,

C(=NH)NH₂ oder C(=NH-OH)-NH₂,
 R², R^{2'}, R^{2''} jeweils unabhängig voneinander H oder F,
 R³ Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
 R⁴ Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
 5 R³, R⁴ zusammen auch (CH₂)₄, (CH₂)₅, (CH₂)₂NHCH₂,
 (CH₂)₂NH(CH₂)₂, (CH₂)₂-N(COOA)-CH₂,
 (CH₂)₂-N(CH₂COOA)-CH₂, (CH₂)₂-N(CH₂COOH)-CH₂,
 (CH₂)₂-N(CH₂COOA)-(CH₂)₂,
 10 (CH₂)₂-N(CH₂COOH)-(CH₂)₂,
 (CH₂)₂-S(O)_m-(CH₂)₂ oder (CH₂)₂-O-(CH₂)₂,
 wobei A Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen bedeutet,
 R⁵ SO₂NH₂, SO₂NHA, CH₂COOH,
 15 einfach durch SO₂NHA, SO₂NH₂ oder SO₂A substituiertes
 Phenyl oder unsubstituiertes 4-Pyridyl,
 R^{5'}, R^{5''},
 R^{5'''}, R^{5'''} H,
 20 R⁷ H, A oder Ar,
 R⁸ (CH₂)_n-COOH, (CH₂)_m-COOA, (CH₂)_m-COO-(CH₂)_n-Ar,
 (CH₂)_m-COO-(CH₂)_n-Het, (CH₂)_m-CONH₂,
 (CH₂)_m-CONHA oder (CH₂)_m-CONA₂,
 R⁹ H, A oder Benzyl,
 25 U CO,
 V NH,
 W fehlt,
 X CH oder N,
 30 Y fehlt,
 A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder CF₃,
 Ar Phenyl,
 n 1 oder 2,
 m 0, 1 oder 2,
 35 p 4 oder 5
 bedeuten;

	in I _h	R ¹	H,
		R ²	CH ₂ NH ₂ , CH ₂ NHCOA oder CH ₂ NHCOOA,
		R ^{2'} , R ^{2''}	jeweils unabhängig voneinander H,
5		R ³	Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
		R ⁴	Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
		R ³ , R ⁴	zusammen auch (CH ₂) ₄ , (CH ₂) ₅ , (CH ₂) ₂ NHCH ₂ ,
			(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ , (CH ₂)-N(COOA)-CH ₂ ,
10			(CH ₂)-N(CH ₂ COOA)-CH ₂ , (CH ₂)-N(CH ₂ COOH)-CH ₂ ,
			(CH ₂)-N(CH ₂ COOA)-(CH ₂) ₂ ,
			(CH ₂)-N(CH ₂ COOH)-(CH ₂) ₂ ,
			(CH ₂) ₂ -S(O) _m -(CH ₂) ₂ oder (CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ ,
15			wobei A Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen bedeutet,
		R ⁵	SO ₂ NH ₂ , SO ₂ NHA, CH ₂ COOH,
			einfach durch SO ₂ NHA, SO ₂ NH ₂ oder SO ₂ A substituiertes
			Phenyl oder unsubstituiertes 4-Pyridyl,
		R ^{5'}	F,
20		R ^{5''} ,	
		R ^{5'''} , R ^{5'''} H,	
		R ⁷	H, A oder Ar,
		R ⁸	H, (CH ₂) _n -COOH, (CH ₂) _m -COOA, (CH ₂) _m -COO-(CH ₂) _n -Ar,
25			(CH ₂) _m -COO-(CH ₂) _n -Het, (CH ₂) _m -CONH ₂ ,
			(CH ₂) _m -CONHA oder (CH ₂) _m -CONA ₂ ,
		R ⁹	H, A oder Benzyl,
		U	CO,
30		V	NH,
		W	fehlt,
		X	CH,
		Y	fehlt,
		A	Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder CF ₃ ,
35		Ar	Phenyl,
		n	1 oder 2,

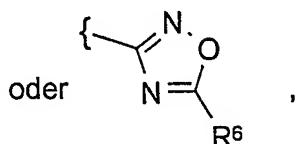
m 0, 1 oder 2,

p 4 oder 5,

bedeuten;

5 in li R¹ CN, C(=NH)NH₂, C(=NH-OH)-NH₂,

10



R², R^{2'}, R^{2''} H,

R³ Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

R⁴ Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

15 R³, R⁴ zusammen auch (CH₂)₄, (CH₂)₅, (CH₂)₂NHCH₂,

(CH₂)₂NH(CH₂)₂, (CH₂)-N(COOA)-CH₂,

(CH₂)-N(CH₂COOA)-CH₂, (CH₂)-N(CH₂COOH)-CH₂,

(CH₂)-N(CH₂COOA)-(CH₂)₂,

20 (CH₂)-N(CH₂COOH)-(CH₂)₂,

(CH₂)₂-S(O)_m-(CH₂)₂ oder (CH₂)₂-O-(CH₂)₂,

wobei A Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen bedeutet,

R⁵ SO₂NH₂, SO₂NHA, CH₂COOH,

einfach durch SO₂NHA, SO₂NH₂ oder SO₂A substituiertes

25 Phenyl oder unsubstituiertes 4-Pyridyl,

R^{5'}, R^{5''},

R^{5'''}, R^{5''''} H,

R⁶ Methyl,

30 R⁷ H, A oder Ar,

R⁸ (CH₂)_n-COOH, (CH₂)_m-COOA, (CH₂)_m-COO-(CH₂)_n-Ar,

(CH₂)_m-COO-(CH₂)_n-Het, (CH₂)_m-CONH₂,

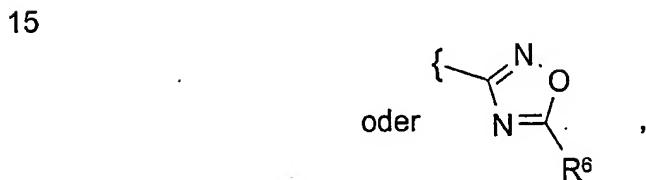
(CH₂)_m-CONHA oder (CH₂)_m-CONA₂,

35 R⁹ H, A oder Benzyl,

U CO,

V NH,
 W fehlt,
 X CH oder N,
 Y fehlt,
 5 A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder CF₃,
 Ar Phenyl,
 n 1 oder 2,
 m 0, 1 oder 2,
 10 p 4 oder 5
 bedeuten;

in Ij R¹ CN, C(=NH)NH₂, C(=NH-OH)-NH₂,



20 R², R^{2'}, R^{2''} H,
 R³ Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
 R⁴ Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
 R³, R⁴ zusammen auch (CH₂)₄, (CH₂)₅, (CH₂)₂NHCH₂,
 (CH₂)₂NH(CH₂)₂, (CH₂)-N(COOA)-CH₂,
 25 (CH₂)-N(CH₂COOA)-CH₂, (CH₂)-N(CH₂COOH)-CH₂,
 (CH₂)-N(CH₂COOA)-(CH₂)₂,
 (CH₂)-N(CH₂COOH)-(CH₂)₂,
 (CH₂)₂-S(O)_m-(CH₂)₂ oder (CH₂)₂-O-(CH₂)₂,
 30 wobei A Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen bedeutet,
 R⁵ SO₂NH₂, SO₂NHA, CH₂COOH,
 einfach durch SO₂NHA, SO₂NH₂ oder SO₂A substituiertes
 Phenyl oder unsubstituiertes 4-Pyridyl,
 35 R^{5'}, R^{5''},
 R^{5'''}, R^{5'''} H,

R⁶ Methyl,
R⁷ H, A oder Ar,
R⁸ (CH₂)_n-COOH, (CH₂)_m-COOA, (CH₂)_m-COO-(CH₂)_n-Ar,
5 (CH₂)_m-COO-(CH₂)_n-Het, (CH₂)_m-CONH₂,
(CH₂)_m-CONHA oder (CH₂)_m-CONA₂,
R⁹ H, A oder Benzyl,
U CO,
V NH,
10 W fehlt,
X CH oder N,
Y fehlt, SO₂ oder CO,
A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder CF₃,
15 Ar Phenyl,
n 1 oder 2,
m 0, 1 oder 2,
p 4 oder 5
bedeuten;
20 sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisome-
ren.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Her-
25 stellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt,
wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl,
Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) be-
schrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genan-
nten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von
30 an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch ma-
chen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch *in situ* gebildet werden,
so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort
35 weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt.

5

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR" tragen, worin R" eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

10

Bevorzugte Ausgangsstoffe sind auch die Oxadiazolderivate, die in die entsprechenden Amidinoverbindungen überführt werden können.

15

Die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat kann z.B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z.B. Raney-Nickel) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich die nachfolgend angegebenen, insbesondere Alkohole wie Methanol oder Ethanol, organische Säuren wie Essigsäure oder Propionsäure oder Mischungen daraus. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° (Raumtemperatur) und 1-10 bar durchgeführt.

20

Die Einführung der Oxadiazolgruppe gelingt z.B. durch Umsetzung der Cyanverbindungen mit Hydroxylamin und Reaktion mit Phosgen, Dialkylcarbonat, Chlorameisensäureester, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Acetanhydrid.

25

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden

sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich 5 auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernt werden, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- 10 oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit 15 dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxy carbonyl-, Aryloxy carbonyl- und vor allem Aralkoxy carbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxy carbonyl wie Methoxy carbonyl, Ethoxy carbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxy carbonyl, BOC (tert.-Butyloxycarbonyl), 2-Iodethoxy carbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl. 20 25

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, 30 starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise 35 Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, fer-

- ner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).
- Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die Fmoc-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.
- Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ, Benzyl oder die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.
- Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Trifluormethylbenzol, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glycolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie

Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

5

Die Biphenyl-SO₂NH₂-Gruppe wird vorzugsweise in Form ihres tert.-Butylderivates eingesetzt. Die Abspaltung der tert.-Butylgruppe erfolgt z.B. mit TFA mit oder ohne Zusatz eines inerten Lösungsmittels, vorzugsweise unter Zusatz einer geringen Menge an Anisol (1 Vol %).

10

Die Umwandlung einer Cyangruppe in eine Amidinogruppe erfolgt durch Umsetzung mit z.B. Hydroxylamin und anschließender Reduktion des N-Hydroxyamidins mit Wasserstoff in Anwesenheit eines Katalysators wie z.B. Pd/C.

15

Zur Herstellung eines Amidins der Formel I kann man an ein Nitril auch Ammoniak anlagern. Die Anlagerung erfolgt bevorzugt mehrstufig, indem man in an sich bekannter Weise a) das Nitril mit H₂S in ein Thioamid umwandelt, das mit einem Alkylierungsmittel, z.B. CH₃I, in den entsprechenden S-Alkyl-imidothioester übergeführt wird, welcher seinerseits mit NH₃

20

zum Amidin reagiert, b) das Nitril mit einem Alkohol, z.B. Ethanol in Gegenwart von HCl in den entsprechenden Imidoester umwandelt und diesen mit Ammoniak behandelt, oder c) das Nitril mit Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid umsetzt und das Produkt anschließend hydrolysiert.

25

Ester können z.B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

30

Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und /oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

35

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säure-additionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. 5 Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere 10 aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, 15 Ehtandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden 25 Ammoniumsalze umgewandelt werden. Auch physiologisch unbedenkliche organische Basen, wie z.B. Ethanolamin können verwendet werden.

Erfnungsgemäß Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfungsgemäß Verbindungen unterscheiden kann, 35 kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen

Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

5

Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/ Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

20

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

25

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

30

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine,

35

- Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden.
- Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.
- Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens verwendet werden.
- Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.
- Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethyl-

cetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

- 5 Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M⁺
FAB (Fast Atom Bombardment) (M+H)⁺

Die in den Beispielen 1 und 2 beschriebenen N-Arylierungen von α -disubstituierten Aminosäuren wird analog zu literaturbekannten Verfahren
10 (Tetrahedron: Asymmetry, Vol. 7, No. 11, Seite 3075, 1996) durchgeführt.

Beispiel 1

- 15 Eine Lösung von 5,36 g 2-Methylalanin, 11,91 g Iodbenzonitril, 3,03 g Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), 0,49 g Kupfer(I)-iodid, 7,186 g Kaliumcarbonat, 3,25 g Tetra-n-butylammoniumiodid in 100 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon, 40 ml Pyridin und 10 ml Wasser wird 4 Stunden bei 100° ge-
führt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 2-(3-Cyanphenylamino)-2-methylpropionsäure ("AA"), FAB 205.
20 Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

- 25 1-(3-Cyanphenylamino)-cyclopentancarbonsäure,
1-(3-Cyanphenylamino)-cyclohexancarbonsäure,
4-(3-Cyanphenylamino)-piperidin-1,4-dicarbonsäure-mono-tert.-butylester,
4-(3-Cyanphenylamino)-tetrahydropyran-4-carbonsäure,
4-(3-Cyanphenylamino)-tetrahydrothiopyran-4-carbonsäure,
4-(3-Cyanphenylamino)-1,1-dioxo-tetrahydrothiopyran-4-carbonsäure.

30 Beispiel 2

- Analog Beispiel 1 erhält man aus 3-(3-Iodphenyl)-5-methyl-[1,2,4]oxadiazol (erhältlich durch Erhitzen von 3-Iodbenzonitril und Hydroxylamin, Hydrochlorid in Pyridin) und 2-Methylalanin die Verbindung 2-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-2-methylpropionsäure ("AB"), FAB 262.

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

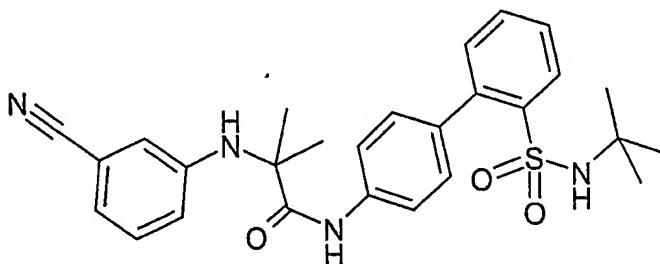
- 5 1-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-cyclopentancarbon-säure,
- 10 1-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-cyclohexancarbon-säure,
- 15 4-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-piperidin-1,4-dicarbon-säure-mono-tert.-butylester,
- 20 4-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-tetrahydropyran-4-carbonsäure,
- 25 4-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-tetrahydrothiopyran-4-carbonsäure,
- 30 4-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1,1-dioxo-tetrahydro-thiopyran-4-carbonsäure.

Beispiel 3

Eine Lösung von 1,13 g "AA", 1,68 g 4-Aminobiphenyl-2-sulfonsäure-tert.-butylamid ("CA"), 1,41 g 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid und 0,94 ml N-Ethyl-diisopropylamin in 40 ml Ethylacetat wird unter Rückfluß 6 Stunden erhitzt. Man arbeitet wie üblich auf, chromatographiert den Rückstand an Kieselgel und erhält 0,38 g 2-(3-Cyanphenylamino)-2-methylpropionsäure-N-(2'-tert.-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid ("CB"), F. 190-193°, FAB 491

25

30



"CB".

35

Analog erhält man durch Umsetzung von "CA" mit den in Beispiel 1 erhaltenen Verbindungen die nachstehenden Produkte

- 1-(3-Cyanphenylamino)-cyclopentancarbonsäure-N-(2'-tert.-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid,
 1-(3-Cyanphenylamino)-cyclohexancarbonsäure-N-(2'-tert.-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid,
 5 4-(3-Cyanphenylamino)-piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester-4-(2'-tert.-butylsulfamoylbiphenyl-4-ylcarbamoyl),
 4-(3-Cyanphenylamino)-tetrahydropyran-4-carbonsäure-N-(2'-tert.-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid,
 4-(3-Cyanphenylamino)-tetrahydrothiopyran-4-carbonsäure-N-(2'-tert.-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid,
 10 4-(3-Cyanphenylamino)-1,1-dioxo-tetrahydrothiopyran-4-carbonsäure-N-(2'-tert.-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid,
 4-(3-Cyanphenylamino)-1,1-dioxo-tetrahydrothiopyran-4-carbonsäure-N-(2'-tert.-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid.

Beispiel 4

- 15 Analog Beispiel 3 erhält man durch Umsetzung von 4'-Aminobiphenyl-2-sulfonsäureamid mit den in Beispiel 2 erhaltenen Verbindungen die nachstehenden Produkte
- 20 2-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-2-methylpropionsäure-N-(sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid ("DB"), FAB 492;
 1-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-cyclopentancarbonsäure-N-(sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid,
 1-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-cyclohexancarbonsäure-N-(sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid,
 25 4-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester-4-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-ylcarbamoyl),
 4-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-tetrahydropyran-4-carbonsäure-N-(sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid,
 30 4-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-tetrahydrothiopyran-4-carbonsäure-N-(sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid,
 4-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1,1-dioxo-tetrahydrothiopyran-4-carbonsäure-N-(sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid.

Beispiel 5

Eine Lösung von 0,32 g "CB", 0,45 g Hydroxylammoniumchlorid, 1,04 g Natriumcarbonat in 30 ml Methanol und 0,3 ml Wasser wird 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 0,38 g 5 2-[3-(N-Hydroxy-amidino)-phenylamino]-2-methylpropionsäure-N-(2'-tert.-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid ("EA"), FAB 524.

Analog erhält man durch Umsetzung der in Beispiel 3 erhaltenen Verbindungen die nachstehenden Produkte 10

1-[3-(N-Hydroxy-amidino)-phenylamino]-cyclopentancarbonsäure-N-(2'-tert.-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid,
1-[3-(N-Hydroxy-amidino)-phenylamino]-cyclohexancarbonsäure-N-(2'-tert.-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid,
15 4-[3-(N-Hydroxy-amidino)-phenylamino]-piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester-4-(2'-tert.-butylsulfamoylbiphenyl-4-ylcarbamoyl),
4-[3-(N-Hydroxy-amidino)-phenylamino]-tetrahydropyran-4-carbonsäure-N-(2'-tert.-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid,
20 4-[3-(N-Hydroxy-amidino)-phenylamino]-tetrahydrothiopyran-4-carbonsäure-N-(2'-tert.-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid,
4-[3-(N-Hydroxy-amidino)-phenylamino]-1,1-dioxo-tetrahydrothiopyran-4-carbonsäure-N-(2'-tert.-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid.

25 Beispiel 6

Eine Lösung von 0,26 g "EA" in 30 ml Methanol wird mit 1 Tropfen Essigsäure und wasserfeuchtem Raney-Nickel versetzt und 24 Stunden über einer H₂-Atmosphäre gerührt. Nach Entfernung des Katalysators und üblicher Aufarbeitung erhält man 0,4 g 30 2-(3-Amidino-phenylamino)-2-methylpropionsäure-N-(2'-tert.-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid, Acetat ("FA"), F. 153°, FAB 508.

Analog erhält man durch Hydrierung der in Beispiel 5 erhaltenen Verbindungen die nachstehenden Produkte 35

- 1-(3-Amidino-phenylamino)-cyclopentancarbonsäure-N-(2'-tert.-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid, Acetat;
- 1-(3-Amidino-phenylamino)-cyclohexancarbonsäure-N-(2'-tert.-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid, Acetat;
- 5 4-(3-Amidino-phenylamino)-piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester-4-(2'-tert.-butylsulfamoylbiphenyl-4-ylcarbamoyl), Acetat;
- 4-(3-Amidino-phenylamino)-tetrahydropyran-4-carbonsäure-N-(2'-tert.-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid, Acetat;
- 10 4-(3-Amidino-phenylamino)-tetrahydrothiopyran-4-carbonsäure-N-(2'-tert.-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid, Acetat;
- 4-(3-Amidino-phenylamino)-1,1-dioxo-tetrahydrothiopyran-4-carbonsäure-N-(2'-tert.-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid, Acetat.

Beispiel 7

15

Eine Lösung von 0,128 g "FA" in 20 ml Trifluoressigsäure und 1,4 ml Anisol wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Ether verrieben. Man erhält 0,13 g 2-(3-Amidino-phenylamino)-2-methylpropionsäure-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid, Trifluoracetat ("GA"), F. 197°, FAB 452.

Analog erhält man aus den in Beispiel 6 erhaltenen Verbindungen die nachstehenden Produkte

25

1-(3-Amidino-phenylamino)-cyclopentancarbonsäure-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid, Trifluoracetat;

1-(3-Amidino-phenylamino)-cyclohexancarbonsäure-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid, Trifluoracetat;

4-(3-Amidino-phenylamino)-piperidin-4-carbonsäure-N-(2'-sulfamoylbiphe-

30

nyl-4-yl)-amid, Trifluoracetat;

4-(3-Amidino-phenylamino)-tetrahydropyran-4-carbonsäure-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid, Trifluoracetat;

4-(3-Amidino-phenylamino)-tetrahydrothiopyran-4-carbonsäure-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid, Trifluoracetat;

35

4-(3-Amidino-phenylamino)-1,1-dioxo-tetrahydrothiopyran-4-carbonsäure-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid, Trifluoracetat.

Beispiel 8

Analog Beispiel 7 erhält man durch Umsetzung der in Beispiel 5 erhaltenen Verbindungen die nachstehenden Produkte

- 5 2-[3-(N-Hydroxy-amidino)-phenylamino]-2-methylpropionsäure-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid, Trifluoracetat;
- 10 1-[3-(N-Hydroxy-amidino)-phenylamino]-cyclopentancarbonsäure-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid, Trifluoracetat, F. 108°, FAB 494;
- 15 1-[3-(N-Hydroxy-amidino)-phenylamino]-cyclohexancarbonsäure-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid,
- 20 4-[3-(N-Hydroxy-amidino)-phenylamino]-piperidin-4-carbonsäure-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid,
- 25 4-[3-(N-Hydroxy-amidino)-phenylamino]-tetrahydropyran-4-carbonsäure-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid,
- 30 4-[3-(N-Hydroxy-amidino)-phenylamino]-tetrahydrothiopyran-4-carbonsäure-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid,
- 35 4-[3-(N-Hydroxy-amidino)-phenylamino]-1,1-dioxo-tetrahydrothiopyran-4-carbonsäure-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid.

Beispiel 9

Analog Beispiel 6 erhält man aus den in Beispiel 4 erhaltenen Verbindungen die nachstehenden Produkte

- 25 2-(3-Amidino-phenylamino)-2-methylpropionsäure-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid, Acetat, FAB 478;
- 30 1-(3-Amidino-phenylamino)-cyclopentancarbonsäure-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid, Acetat
- 35 1-(3-Amidino-phenylamino)-cyclohexancarbonsäure-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid, Acetat, FAB 492;
- 40 4-(3-Amidino-phenylamino)-piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester-4-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-ylcarbamoyl), Acetat
- 45 4-(3-Amidino-phenylamino)-tetrahydropyran-4-carbonsäure-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid, Acetat

4-(3-Amidino-phenylamino)-tetrahydrothiopyran-4-carbonsäure-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid, Acetat
4-(3-Amidino-phenylamino)-1,1-dioxo-tetrahydrothiopyran-4-carbonsäure-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid, Acetat.

5

Beispiel 10

Ausgehend von 2'-Methansulfonyl-biphenyl-4-ylamin und den in Beispiel 1 erhaltenen Verbindungen ergibt die Umsetzung analog den Beispielen 3, 5
10 und 6 und Salzbildung mit Trifluoressigsäure die nachstehenden Verbindungen

- 2-(3-Amidino-phenylamino)-2-methylpropionsäure-N-(2'-methansulfonylbiphenyl-4-yl)-amid, Trifluoracetat;
15 1-(3-Amidino-phenylamino)-cyclopentancarbonsäure-N-(2'-methansulfonylbiphenyl-4-yl)-amid, Trifluoracetat;
1-(3-Amidino-phenylamino)-cyclohexancarbonsäure-N-(2'-methansulfonylbiphenyl-4-yl)-amid, Trifluoracetat;
4-(3-Amidino-phenylamino)-piperidin-4-carbonsäure-N-(2'-methansulfonylbiphenyl-4-yl)-amid, Trifluoracetat;
20 4-(3-Amidino-phenylamino)-tetrahydropyran-4-carbonsäure-N-(2'-methansulfonylbiphenyl-4-yl)-amid, Trifluoracetat;
4-(3-Amidino-phenylamino)-tetrahydrothiopyran-4-carbonsäure-N-(2'-methansulfonylbiphenyl-4-yl)-amid, Trifluoracetat;
4-(3-Amidino-phenylamino)-tetrahydrothiopyran-4-carbonsäure-N-(2'-methansulfonylbiphenyl-4-yl)-amid, Trifluoracetat;
25 4-(3-Amidino-phenylamino)-1,1-dioxo-tetrahydrothiopyran-4-carbonsäure-N-(2'-methansulfonylbiphenyl-4-yl)-amid, Trifluoracetat.

Beispiel 11

30 Analog Beispiel 5 erhält man ausgehend von

- 2-(3-Cyanphenylamino)-2-methylpropionsäure-N-(2'-methansulfonylbiphenyl-4-yl)-amid,
1-(3-Cyanphenylamino)-cyclopentancarbonsäure-N-(2'-methansulfonylbiphenyl-4-yl)-amid,
- 35 1-(3-Cyanphenylamino)-cyclohexancarbonsäure-N-(2'-methansulfonylbiphenyl-4-yl)-amid,

- 1-(3-Cyanphenylamino)-cyclohexancarbonsäure-N-(2'-
methansulfonylbiphenyl-4-yl)-amid,
4-(3-Cyanphenylamino)-piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester-4-(2'-
methansulfonylbiphenyl-4-ylcarbamoyl),
5 4-(3-Cyanphenylamino)-tetrahydropyran-4-carbonsäure-N-(2'-
methansulfonylbiphenyl-4-yl)-amid,
4-(3-Cyanphenylamino)-tetrahydrothiopyran-4-carbonsäure-N-(2'-
methansulfonylbiphenyl-4-yl)-amid,
4-(3-Cyanphenylamino)-1,1-dioxo-tetrahydrothiopyran-4-carbonsäure-N-
10 (2'-methansulfonylbiphenyl-4-yl)-amid,
1-(3-Cyanphenylamino)-cyclohexancarbonsäure-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-
4-yl)-amid,

15 und anschließender Salzbildung mit Trifluoressigsäure die nachstehenden
Verbindungen

- 2-[3-(N-Hydroxy-amidino)-phenylamino]-2-methylpropionsäure-N-(2'-
methansulfonylbiphenyl-4-yl)-amid, Trifluoracetat;
1-[3-(N-Hydroxy-amidino)-phenylamino]-cyclopentancarbonsäure-N-(2'-
20 methansulfonylbiphenyl-4-yl)-amid, Trifluoracetat;
1-[3-(N-Hydroxy-amidino)-phenylamino]-cyclohexancarbonsäure-N-(2'-
methansulfonylbiphenyl-4-yl)-amid, Trifluoracetat;
4-[3-(N-Hydroxy-amidino)-phenylamino]-piperidin-4-carbonsäure-(2'-
methansulfonylbiphenyl-4-yl)-amid, Trifluoracetat;
25 4-[3-(N-Hydroxy-amidino)-phenylamino]-tetrahydropyran-4-carbonsäure-N-
(2'-methansulfonylbiphenyl-4-yl)-amid, Trifluoracetat;
4-[3-(N-Hydroxy-amidino)-phenylamino]-tetrahydrothiopyran-4-
carbonsäure-N-(2'-methansulfonylbiphenyl-4-yl)-amid, Trifluoracetat;
4-[3-(N-Hydroxy-amidino)-phenylamino]-1,1-dioxo-tetrahydrothiopyran-4-
30 carbonsäure-N-(2'-methansulfonylbiphenyl-4-yl)-amid, Trifluor-
acetat,
1-[3-(N-Hydroxy-amidino)-phenylamino]-cyclohexancarbonsäure-N-(2'-
sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid, Trifluoracetat, FAB 508.

Beispiel 12

Analog Beispiel 10 erhält man die nachstehenden Verbindungen

- 5 4-(3-Amidino-phenylamino)-piperidin-1-ethoxycarbonyl-4-carbonsäure-N-(2'-methansulfonylbiphenyl-4-yl)-amid,
 4-(3-Amidino-phenylamino)-piperidin-1-methoxycarbonylmethyl-4-carbonsäure-N-(2'-methansulfonylbiphenyl-4-yl)-amid,
 4-(3-Amidino-phenylamino)-piperidin-1-carboxymethyl-4-carbonsäure-N-(2'-methansulfonylbiphenyl-4-yl)-amid.
10

Beispiel 13

Analog Beispiel 7 erhält man die nachstehenden Verbindungen

- 15 4-(3-Amidino-phenylamino)-piperidin-1-ethoxycarbonyl-4-carbonsäure-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid,
 4-(3-Amidino-phenylamino)-piperidin-1-methoxycarbonylmethyl-4-carbonsäure-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid,
 4-(3-Amidino-phenylamino)-piperidin-1-carboxymethyl-4-carbonsäure-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid.
20

Beispiel 14

- 25 Ausgehend von 4-Pyridin-4-yl-phenylamin erhält man analog die nachstehenden Verbindungen

- 2-(3-Amidino-phenylamino)-2-methylpropionsäure-N-[4-(pyridin-4-yl)-phenyl]-amid,
30 1-(3-Amidino-phenylamino)-cyclopentancarbonsäure-N-[4-(pyridin-4-yl)-phenyl]-amid,
 1-(3-Amidino-phenylamino)-cyclohexancarbonsäure-N-[4-(pyridin-4-yl)-phenyl]-amid,
 4-(3-Amidino-phenylamino)-piperidin-4-carbonsäure-N-[4-(pyridin-4-yl)-phenyl]-amid,
35

- 4-(3-Amidino-phenylamino)-tetrahydropyran-4-carbonsäure-N-[4-(pyridin-4-yl)-phenyl]-amid,
4-(3-Amidino-phenylamino)-tetrahydrothiopyran-4-carbonsäure-N-[4-(pyridin-4-yl)-phenyl]-amid,
5 4-(3-Amidino-phenylamino)-1,1-dioxo-tetrahydrothiopyran-4-carbonsäure-N-[4-(pyridin-4-yl)-phenyl]-amid,
4-(3-Amidino-phenylamino)-piperidin-1-ethoxycarbonyl-4-carbonsäure-N-[4-(pyridin-4-yl)-phenyl]-amid,
4-(3-Amidino-phenylamino)-piperidin-1-methoxycarbonylmethyl-4-
10 carbonsäure-N-[4-(pyridin-4-yl)-phenyl]-amid,
4-(3-Amidino-phenylamino)-piperidin-1-carboxymethyl-4-carbonsäure-N-[4-(pyridin-4-yl)-phenyl]-amid.

Beispiel 15

- 15 Durch Kupplung von 3-Cyanphenyl-sulfonylchlorid mit 2-Methylalanin erhält man unter üblichen Bedingungen 2-(3-Cyanphenylsulfonylamino)-2-methylpropionsäure.
- 20 Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen
- 1- (3-Cyanphenylsulfonylamino)-cyclopentancarbonsäure,
1- (3-Cyanphenylsulfonylamino)-cyclohexancarbonsäure,
4- (3-Cyanphenylsulfonylamino)-piperidin-1,4-dicarbonsäure-mono-tert.-
25 butylester,
4- (3-Cyanphenylsulfonylamino)-tetrahydropyran-4-carbonsäure,
4- (3-Cyanphenylsulfonylamino)-tetrahydrothiopyran-4-carbonsäure,
4- (3-Cyanphenylsulfonylamino)-1,1-dioxo-tetrahydrothiopyran-4-
carbonsäure.
30 Analog den Beispielen 3, 5 , 6 und 7 erhält man daraus die Verbindungen
2-(3-Amidino-phenylsulfonylamino)-2-methylpropionsäure-N-(2'-
sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid,
35 1-(3-Amidino-phenylsulfonylamino)-cyclopentancarbonsäure-N-(2'-
sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid,

- 1-(3-Amidino-phenylsulfonylamino)-cyclohexancarbonsäure-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid,
4-(3-Amidino-phenylsulfonylamino)-piperidin-4-carbonsäure-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid,
5 4-(3-Amidino-phenylsulfonylamino)-tetrahydropyran-4-carbonsäure-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid,
4-(3-Amidino-phenylsulfonylamino)-tetrahydrothiopyran-4-carbonsäure-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid,
10 4-(3-Amidino-phenylsulfonylamino)-1,1-dioxo-tetrahydrothiopyran-4-carbonsäure-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid.

Analog erhält man, ausgehend von 3-Cyanbenzoylchlorid, die nachstehenden Verbindungen

- 15 2-(3-Amidino-phenylcarbonylamino)-2-methylpropionsäure-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid,
1-(3-Amidino-phenylcarbonylamino)-cyclopentancarbonsäure-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid,
1-(3-Amidino-phenylcarbonylamino)-cyclohexancarbonsäure-N-(2'-
20 sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid,
4-(3-Amidino-phenylcarbonylamino)-piperidin-4-carbonsäure-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid,
4-(3-Amidino-phenylcarbonylamino)-tetrahydropyran-4-carbonsäure-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid,
25 4-(3-Amidino-phenylcarbonylamino)-tetrahydrothiopyran-4-carbonsäure-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid,
4-(3-Amidino-phenylcarbonylamino)-1,1-dioxo-tetrahydrothiopyran-4-carbonsäure-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid.

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

- 5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

10

Beispiel B: Suppositorien

- Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und lässt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

15

Beispiel C: Lösung

- 20 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g Na₂HPO₄ · 12 H₂O und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

25

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

30

Beispiel E: Tabletten

- Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

35

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-10 kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem 15 Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

20

25

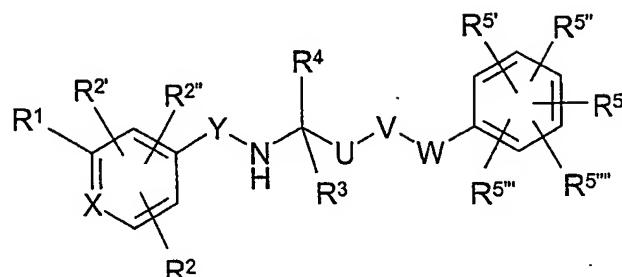
30

35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5



10

worin

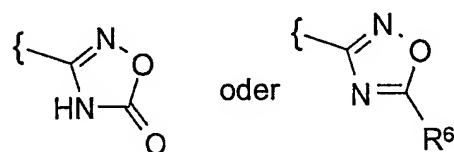
R¹

H, Cl, F, OH, OA, O-(CH₂)_n-Ar, NH₂, NHCOA,
 NHCOOA, NH-(CH₂)_n-Ar, CN, CONH₂, CSNH₂,
 C(=NH)SA, C(=NH)NH₂, C(=NH-OH)-NH₂, C(=NH-O-
 COA)-NH₂, C(=NH-O-COAr)-NH₂,
 C(=NH-O-COHet)-NH₂, C(=NH)-OA, C(=NH)NHNH₂,
 C(=NH)NHNHA, C(=NH)NH-COOA, C(=NH)NH-COA,
 C(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar,
 C(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Het, NH-C(=NH)NH₂,
 NH-C(=NH)NH-COOA, NHC(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar,

15

20

25



30

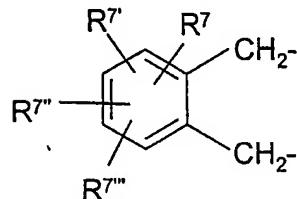
R², R^{2'}, R^{2''} jeweils unabhängig voneinander H, A, CF₃, Cl, F, COA,
 COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂, CH₂NH₂,
 CH₂NHCOA, CH₂NHCOOA, OH, OA, OCF₃, NO₂,
 SO₂A, SO₂NH₂, SO₂NHA oder SO₂NA₂,

R³ A, (CH₂)_n-Ar oder (CH₂)_n-Het,

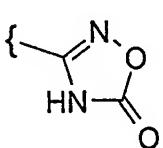
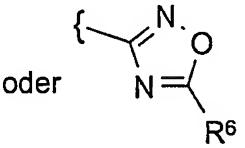
35

R⁴ A

	R^3, R^4	zusammen auch $(CH_2)_p, (CH_2)_n-N(R^8)-(CH_2)_2,$ $(CH_2)_2-CH(NH_2)-(CH_2)_2-,$ $(CH_2)_2-CH(NH-COOA)-(CH_2)_2-,$ $(CH_2)_2-CH(NH-CH_2-COOA)-(CH_2)_2-,$ $(CH_2)_2-CH[NH-CH(A)-COOA]-(CH_2)_2-, (CH_2)_2-O-(CH_2)_2,$ $(CH_2)_2-S(O)_m-(CH_2)_2$ oder
5		
10		
15	$R^5, R^{5'}, R^{5''},$ $R^{5'''}, R^{5'''}$	jeweils unabhängig voneinander $(CH_2)_n-COOH, (CH_2)_n-$ $COOA, (CH_2)_n-COO-(CH_2)_m-Ar, (CH_2)_n-COO-(CH_2)_m-$ Het, Ar, Py oder $R^2,$
20	R^6 $R^7, R^{7'}, R^{7''},$ $R^{7'''}$	OH, A oder $Ar,$ jeweils unabhängig voneinander $H, Hal, OH, OA,$ $COOH, COOA, COO(CH_2)_mAr, CONH_2, CONHA$ oder $CONA_2,$
25	R^8	$H, A, COA, COOA, (CH_2)_n-COOH, (CH_2)_m-COOA,$ $COO-(CH_2)_m-Ar, COO-(CH_2)_m-Het,$ $(CH_2)_n-COO-(CH_2)_m-Ar, (CH_2)_n-COO-(CH_2)_m-Het,$ $(CH_2)_m-CONH_2, (CH_2)_m-CONHA, (CH_2)_m-CONA_2, SO_2A$ oder $SO_3H,$
30	R^9 U V W	H, A oder $Benzyl,$ CO oder $CH_2,$ NH oder $CO,$ fehlt oder $CO,$
35	X Y	CH oder $N,$ fehlt, CH_2, CO oder $SO_2,$



	A	unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH ₂ -Gruppen durch O- oder S-Atome, -CH=CH- oder -C≡C- und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
5	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, CF ₃ , Hal, OH, OA, OCF ₃ , SO ₂ A, SO ₂ NH ₂ , SO ₂ NHA, SO ₂ NA ₂ , NH ₂ , NHA, NA ₂ , NHCHO, NHCOA, NHCOOA, NACOOA, NHSO ₂ A, NHSO ₂ Ar, COOH, COOA,
10		COO-(CH ₂) _m -Ar', COO-(CH ₂) _m -Het, CONH ₂ , CONHA, CONA ₂ , CONHAr', CHO, COA, COAr', CH ₂ Ar', (CH ₂) _m NH ₂ , (CH ₂) _m NHA, (CH ₂) _m NA ₂ , (CH ₂) _m NHCHO, (CH ₂) _m NHCOA, (CH ₂) _m NHCOOA,
15		(CH ₂) _m NHCOO-(CH ₂) _m Ar', (CH ₂) _m NHCOO-(CH ₂) _m Het, NO ₂ , CN, CSNH ₂ , C(=NH)SA, C(=NH)OA, C(=NH)NH ₂ , C(=NH)NHOH, C(=NH)NHCOOA oder C(=NH)NHCOOAr' substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
20	Ar'	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR ⁹ , N(R ⁹) ₂ , NO ₂ , CN, Hal, NHCOA, COOR ⁹ , CON(R ⁹) ₂ , COR ⁹ , oder S(O) ₂ A substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
25	Het	ein- oder zweikerniger gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Heterocyclus mit 1-4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch A, CF ₃ , Hal, OH, OA, OCF ₃ , SO ₂ A, SO ₂ -(CH ₂) _m -Ar, SO ₂ NH ₂ , SO ₂ NHA, SO ₂ NA ₂ , NH ₂ , NHA, NA ₂ , NHCHO, NHCOA, NHCOOA, NACOOA, NHSO ₂ A, NHSO ₂ Ar, COOH,
30		COOA, COO-(CH ₂) _m -Ar', CONH ₂ , CONHA, COA, COAr', CH ₂ NH ₂ , CH ₂ NHA, CH ₂ NHCHO, CH ₂ NHCOA, CH ₂ NHCOOA, NO ₂ , CN, CSNH ₂ , C(=NH)SA, C(=NH)OA, C(=NH)NH ₂ , C(=NH)NHOH,
35		

- C(=NH)NHCOOA, C(=NH)COOAr' und/oder Carbonyl-sauerstoff substituiert ist,
- 5 Py unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch A, Hal, CN, CONH₂, CONHA, COOH, COOA, CH₂NH₂, CH₂NHA, CH₂NHCHO, CH₂NHCOA, CH₂NHCOOA, CH₂OH, CH₂OA, CH₂OAr, CH₂OCOA, NO₂, NH₂, NHA oder NA₂ substituiertes 2-, 3- oder 4-Pyridyl,
- 10 Hal F, Cl, Br oder I,
- 10 n 1 oder 2,
- 10 m 0, 1 oder 2,
- 10 p 2, 3, 4 oder 5 bedeutet,
- 15 sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereo-isomeren.
2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin
- 20 R¹ Cl, F, NH₂, NHCOA, NHCOOA, NH-(CH₂)_n-Ar, CN, CONH₂, CSNH₂, C(=NH)SA, C(=NH)NH₂, C(=NH-OH)-NH₂, C(=NH-O-COA)-NH₂, C(=NH-O-COAr)-NH₂, C(=NH-O-COHet)-NH₂, C(=NH)NH-COOA, C(=NH)NH-COA,
- 25 C(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar, C(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Het, NH-C(=NH)NH-COOA, NHC(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar,
- 30 {  oder {  ,
- 35 bedeutet,
35 sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereo-isomeren.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

5 R¹ F, NH₂, NHCOA, NHCOOA, NH-(CH₂)_n-Ar, CN, CONH₂,

 CSNH₂, C(=NH)SA, C(=NH)NH₂,

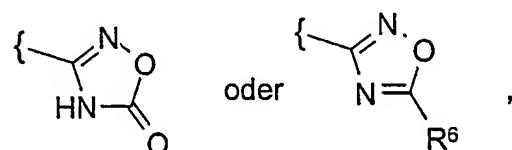
10 C(=NH-OH)-NH₂, C(=NH-O-COA)-NH₂,

 C(=NH-O-COAr)-NH₂,

 C(=NH)NH-COOA, C(=NH)NH-COA,

 C(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar,

15 NH-C(=NH)NH-COOA, NHC(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar,



20 Ar Phenyl

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

25

4. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

25 R¹ F, NH₂, NHCOA, NHCOOA, NH-(CH₂)_n-Ar, CN, CONH₂,

 CSNH₂, C(=NH)SA, C(=NH)NH₂,

 C(=NH-OH)-NH₂, C(=NH-O-COA)-NH₂,

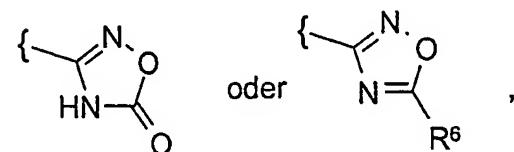
 C(=NH-O-COAr)-NH₂,

 C(=NH)NH-COOA, C(=NH)NH-COA,

 C(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar,

 NH-C(=NH)NH-COOA, NHC(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar,

30



35 R², R^{2'}, R^{2''} jeweils unabhängig voneinander H oder F,

Ar Phenyl

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

5 5. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

R^1 F, NH₂, NHCOA, NHCOOA, NH-(CH₂)_n-Ar, CN, CONH₂,

CSNH₂, C(=NH)SA, C(=NH)NH₂,

C(=NH-OH)-NH₂, C(=NH-O-COA)-NH₂,

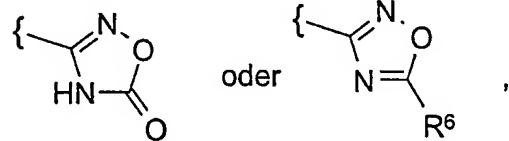
10 C(=NH-O-COAr)-NH₂,

C(=NH)NH-COOA, C(=NH)NH-COA,

C(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar,

NH-C(=NH)NH-COOA, NHC(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar,

15



R^2 , $R^{2'}$, $R^{2''}$ jeweils unabhängig voneinander H oder F,

20 Ar Phenyl,

R^3 Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

R^4 Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

R^3 , R^4 zusammen auch (CH₂)₄, (CH₂)₅, (CH₂)₂NHCH₂,

(CH₂)₂NH(CH₂)₂, (CH₂)-N(COOA)-CH₂,

25 (CH₂)-N(CH₂COOA)-CH₂, (CH₂)-N(CH₂COOH)-CH₂,

(CH₂)-N(CH₂COOA)-(CH₂)₂, (CH₂)-N(CH₂COOH)-(CH₂)₂,

COOCH(A)-, (CH₂)₂-S(O)_m-(CH₂)₂ oder (CH₂)₂-O-(CH₂)₂,

wobei A Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen bedeutet,

30 bedeuten,

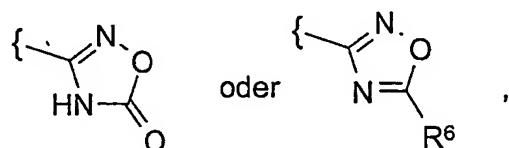
sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

35 6. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

- R^1 F, NH₂, NHCOA, NHCOOA, NH-(CH₂)_n-Ar, CN, CONH₂,
 CSNH₂, C(=NH)SA, C(=NH)NH₂,
 C(=NH-OH)-NH₂, C(=NH-O-COA)-NH₂,
 C(=NH-O-COAr)-NH₂,
 5 C(=NH)NH-COOA, C(=NH)NH-COA,
 C(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar,
 NH-C(=NH)NH-COOA, NHC(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar,
 10
- oder
- $R^2, R^{2'}, R^{2''}$ jeweils unabhängig voneinander H oder F,
 Ar Phenyl,
 15 R^3 Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
 R^4 Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
 R^3, R^4 zusammen auch (CH₂)₄, (CH₂)₅, (CH₂)₂NHCH₂,
 (CH₂)₂NH(CH₂)₂, (CH₂)-N(COOA)-CH₂,
 20 (CH₂)-N(CH₂COOA)-CH₂, (CH₂)-N(CH₂COOH)-CH₂,
 (CH₂)-N(CH₂COOA)-(CH₂)₂, (CH₂)-N(CH₂COOH)-(CH₂)₂,
 COOCH(A)-, (CH₂)₂-S(O)_m-(CH₂)₂ oder (CH₂)₂-O-(CH₂)₂,
 wobei A Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen bedeutet,
 25 R^5 SO₂NH₂, SO₂NHA, CH₂COOH,
 einfach durch SO₂NHA, SO₂NH₂ oder SO₂A substituiertes
 Phenyl, wobei A Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen bedeutet
 oder
 unsubstituiertes 4-Pyridyl,
 30 $R^{5'}, R^{5''}$,
 $R^{5''}, R^{5'''}$ H
 bedeuten,
 sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereo-
 35 isomeren.

7. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

R^1 H, Cl, F, NH₂, NHCOA, NHCOOA,
 NH-(CH₂)_n-Ar, CN, CONH₂, CSNH₂, C(=NH)SA, C(=NH)NH₂,
 C(=NH-OH)-NH₂, C(=NH-O-COA)-NH₂, C(=NH-O-COAr)-NH₂,
 5 C(=NH)-OA, C(=NH)NHNH₂, C(=NH)NHNHA, C(=NH)NH-
 COOA, C(=NH)NH-COA,
 C(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar,
 NH-C(=NH)NH₂,
 10 NH-C(=NH)NH-COOA, NHC(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar,



15 R^2 , $R^{2''}$, $R^{2''}$ jeweils unabhängig voneinander H oder F,
 R^3 Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
 R^4 Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
 R^3 , R^4 zusammen auch (CH₂)₄, (CH₂)₅, (CH₂)₂NHCH₂,
 20 (CH₂)₂NH(CH₂)₂, (CH₂)-N(COOA)-CH₂,
 (CH₂)-N(CH₂COOA)-CH₂, (CH₂)-N(CH₂COOH)-CH₂,
 (CH₂)-N(CH₂COOA)-(CH₂)₂,
 (CH₂)-N(CH₂COOH)-(CH₂)₂,
 25 COOCH(A)-, (CH₂)₂-S(O)_m-(CH₂)₂ oder (CH₂)₂-O-(CH₂)₂,
 wobei A Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen bedeutet,
 30 R^5 SO₂NH₂, SO₂NHA, CH₂COOH, einfach durch SO₂NHA,
 SO₂NH₂ oder SO₂A substituiertes Phenyl oder
 unsubstituiertes 4-Pyridyl,
 $R^{5'}, R^{5''}$,
 $R^{5''}, R^{5'''}$ H,
 R^6 OH, A oder Ar,
 R^7 H, A oder Ar,
 35 R^8 H, (CH₂)_n-COOH, (CH₂)_m-COOA, (CH₂)_m-COO-(CH₂)_n-Ar,
 (CH₂)_m-CONH₂, (CH₂)_m-CONHA oder (CH₂)_m-CONA₂,

R⁹ H, A oder Benzyl,
 U CO,
 V NH,
 W fehlt,
 5 X CH oder N,
 Y fehlt,
 A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atomen oder CF₃,
 Ar Phenyl,
 10 n 1 oder 2,
 m 0, 1 oder 2,
 p 4 oder 5
 bedeuten,
 15 sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereo-
 isomeren.

8. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

R¹ F, NH₂, NH-(CH₂)_n-Ar, CN, CSNH₂, C(=NH)SA,
 20 C(=NH)NH₂ oder C(=NH-OH)-NH₂,
 R², R^{2'}, R^{2''} jeweils unabhängig voneinander H oder F,
 R³ Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
 R⁴ Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
 25 R³, R⁴ zusammen auch (CH₂)₄, (CH₂)₅, (CH₂)₂NHCH₂,
 (CH₂)₂NH(CH₂)₂, (CH₂)-N(COOA)-CH₂,
 (CH₂)-N(CH₂COOA)-CH₂, (CH₂)-N(CH₂COOH)-CH₂,
 (CH₂)-N(CH₂COOA)-(CH₂)₂,
 30 (CH₂)-N(CH₂COOH)-(CH₂)₂,
 (CH₂)₂-S(O)_m-(CH₂)₂ oder (CH₂)₂-O-(CH₂)₂,
 wobei A Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen bedeutet,
 R⁵ SO₂NH₂, SO₂NHA, CH₂COOH,
 35 einfach durch SO₂NHA, SO₂NH₂ oder SO₂A substituiertes
 Phenyl oder unsubstituiertes 4-Pyridyl,
 R^{5'}, R^{5''},

$R^{5''}, R^{5''}$ H,
 R^7 H, A oder Ar,
 R^8 $(CH_2)_n\text{-COOH}$, $(CH_2)_m\text{-COOA}$, $(CH_2)_m\text{-COO-(CH}_2)_n\text{-Ar}$,
 $(CH_2)_m\text{-COO-(CH}_2)_n\text{-Het}$, $(CH_2)_m\text{-CONH}_2$,
5 $(CH_2)_m\text{-CONHA}$ oder $(CH_2)_m\text{-CONA}_2$,
 R^9 H, A oder Benzyl,
U CO,
V NH,
10 W fehlt,
X CH oder N,
Y fehlt,
A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder CF_3 ,
15 Ar Phenyl,
n 1 oder 2,
m 0, 1 oder 2,
p 4 oder 5
bedeuten,
20 sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

9. Verbindungen nach Anspruch 1, worin
- 25 R^1 H,
 R^2 CH_2NH_2 , CH_2NHCOA oder $CH_2NHCOOA$,
 $R^{2'}, R^{2''}$ jeweils unabhängig voneinander H,
 R^3 Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
30 R^4 Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
 R^3, R^4 zusammen auch $(CH_2)_4$, $(CH_2)_5$, $(CH_2)_2NHCH_2$,
 $(CH_2)_2NH(CH_2)_2$, $(CH_2)\text{-N(COOA)-CH}_2$,
 $(CH_2)\text{-N(CH}_2\text{COOA)-CH}_2$, $(CH_2)\text{-N(CH}_2\text{COOH)-CH}_2$,
 $(CH_2)\text{-N(CH}_2\text{COOA)-(CH}_2)_2$,
35 $(CH_2)\text{-N(CH}_2\text{COOH)-(CH}_2)_2$,

(CH₂)₂-S(O)_m-(CH₂)₂ oder (CH₂)₂-O-(CH₂)₂,
 wobei A Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen bedeutet,

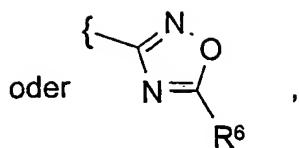
5 R⁵ SO₂NH₂, SO₂NHA, CH₂COOH,
 einfache durch SO₂NHA, SO₂NH₂ oder SO₂A substituiertes
 Phenyl oder unsubstituiertes 4-Pyridyl,

10 R^{5'} F,
 R^{5''},
 R^{5'''}, R^{5'''}H,
 R⁷ H, A oder Ar,
 R⁸ H, (CH₂)_n-COOH, (CH₂)_m-COOA, (CH₂)_m-COO-(CH₂)_n-Ar,
 (CH₂)_m-COO-(CH₂)_n-Het, (CH₂)_m-CONH₂,
 (CH₂)_m-CONHA oder (CH₂)_m-CONA₂,

15 R⁹ H, A oder Benzyl,
 U CO,
 V NH,
 W fehlt,
 X CH,
 Y fehlt,
 A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder CF₃,
 Ar Phenyl,
 n 1 oder 2,
 m 0, 1 oder 2,
 p 4 oder 5
 bedeuten,
 sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereo-
 isomeren.

10. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

R¹ CN, C(=NH)NH₂, C(=NH-OH)-NH₂,



- 5 R^2 , $R^{2''}$, H ,
 R^3 Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
 R^4 Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
 R^3, R^4 zusammen auch $(CH_2)_4$, $(CH_2)_5$, $(CH_2)_2NHCH_2$,
10 $(CH_2)_2NH(CH_2)_2$, $(CH_2)-N(COOA)-CH_2$,
 $(CH_2)-N(CH_2COOA)-CH_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOH)-CH_2$,
 $(CH_2)-N(CH_2COOA)-(CH_2)_2$,
 $(CH_2)-N(CH_2COOH)-(CH_2)_2$,
 $(CH_2)_2-S(O)_m-(CH_2)_2$ oder $(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$,
15 wobei A Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen bedeutet,
 R^5 SO_2NH_2 , SO_2NHA , CH_2COOH ,
 einfach durch SO_2NHA , SO_2NH_2 oder SO_2A substituiertes
 Phenyl oder unsubstituiertes 4-Pyridyl,
20 $R^{5'}, R^{5''}$,
 $R^{5'''}, R^{5''''} H$,
 R^6 Methyl,
 R^7 H, A oder Ar,
25 R^8 $(CH_2)_n-COOH$, $(CH_2)_m-COOA$, $(CH_2)_m-COO-(CH_2)_n-Ar$,
 $(CH_2)_m-COO-(CH_2)_n-Het$, $(CH_2)_m-CONH_2$,
 $(CH_2)_m-CONHA$ oder $(CH_2)_m-CONA_2$,
 R^9 H, A oder Benzyl,
U CO,
30 V NH,
W fehlt,
X CH oder N,
Y fehlt,
35 A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder CF_3 ,
 Ar Phenyl,

n 1 oder 2,

m 0, 1 oder 2,

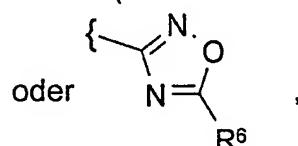
p 4 oder 5

bedeuten,

5 sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereo-
isomeren.

11. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

10 R^1 CN, C(=NH)NH₂, C(=NH-OH)-NH₂,



R⁶

$R^2, R^{2'}, R^{2''} H,$

R^3 Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

R^4 Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

20 R³, R⁴ zusammen auch (CH₂)₄, (CH₂)₅, (CH₂)₂NHCH₂,

$$(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2, (\text{CH}_2)\text{-N}(\text{COOA})\text{-CH}_2,$$

(CH₂)-N(CH₂COOA)-CH₂, (CH₂)-N(CH₂COOH)-CH₂,

$$(\text{CH}_2)-\text{N}(\text{CH}_2\text{COOA})-(\text{CH}_2)_2,$$

$$(\text{CH}_2)-\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})-(\text{CH}_2)_2,$$

25 (CH₂)_n-(CH₂COOCH₃)-(CH₂)₂,

wobei A Allud mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen bedeutet

WEISS & VILKJERINH, 1, 2, & 3 SOD.

einfach durch SO-NH₂, SO-NH oder SO-A substituiert.

Phenyl oder unsubstituiertes 4-Pyridyl

B^{5'} B^{5''}

R^{5"} R^{5"} H

R^6 Methyl

σ_7 B^7 H, A oder Ar

R⁸ (CH₂)_n-COOH, (CH₂)_m-COOA, (CH₂)_m-COO-(CH₂)_n-Ar,
(CH₂)_m-COO-(CH₂)_n-Het, (CH₂)_m-CONH₂,
(CH₂)_m-CONHA oder (CH₂)_m-CONA₂,

5 R⁹ H, A oder Benzyl,

U CO,
V NH,
W fehlt,
X CH oder N,
10 Y fehlt, SO₂ oder CO,
A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder CF₃,
Ar Phenyl,
n 1 oder 2,
15 m 0, 1 oder 2,
p 4 oder 5
bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereo-
isomeren.

20

12. Verbindungen gemäß Anspruch 1

- a) 2-[3-(N-Hydroxy-amidino)-phenylamino]-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-2-methyl-propionsäureamid;
- 25 b) 2-(3-Amidino-phenylamino)-N-(2'-tert.-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-2-methyl-propionsäureamid;
- c) 1-[3-(N-Hydroxy-amidino)-phenylamino]-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-cyclopentancarbonsäureamid;
- 30 d) 1-(3-Amidino-phenylamino)-N-(2'-tert.-butylsulfamoylbiphenyl-4-yl)-cyclopentancarbonsäureamid;
- e) 2-(3-Amidino-phenylamino)-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-2-methyl-propionsäureamid;
- f) 1-(3-Amidino-phenylamino)-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-cyclopentancarbonsäureamid;
- 35

g) 1-(3-Amidino-phenylamino)-cyclohexancarbonsäure-N-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-amid;

5 sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

13. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

10 sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden und/oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt, indem man

15 i) eine Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat oder Oxazolidinonderivat durch Hydrogenolyse oder Solvolyse freisetzt,

20 ii) eine konventionelle Aminoschutzgruppe durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel durch Wasserstoff ersetzt oder
eine durch eine konventionelle Schutzgruppe geschützte Amino-

gruppe in Freiheit setzt,

und/oder

25 eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

14. Verbindungen der Formel I gemäß der Ansprüche 1 bis 12 sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel.

30 15. Arzneimittel nach Anspruch 14 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa.

16. Arzneimittel nach Anspruch 14 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors VIIa.

17. Arzneimittel nach Anspruch 14, 15 oder 16 zur Behandlung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen.
5
 18. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens ein Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 14 bis 17 sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls andere Wirkstoffe.
10
 19. Verwendung von Verbindungen gemäß der Ansprüche 1 bis 12 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen.
15
- 20
- 25
- 30
- 35